ZUR WIRKUNG EINES NEUEN BREITBAND-ANTIMYKOTIKUMS BEI GESUNDEN PROBANDEN

Heide Mittelsten Scheid

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0083

AUS DER ANAESTHESIEABTEILUNG (LEITER: PROF. DR. A. DOENICKE)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

ZUR WIRKUNG EINES NEUEN BREITBANDANTIMYKOTIKUMS BEI GESUNDEN PROBANDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heide Mittelsten Scheid

aus München

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Holle
Dekan:	Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1972

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS SEITE

I. EINLEITUNG 2

II. TESTSUBSTANZ 2
1. TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE 2
2. WIRKUNGSSPEKTRUM 3

III. METHODIK 4
1. PROBANDEN 4
2. DOSIERUNG 4
3. UNTERSUCHUNGSPLAN 4
4. UNTERSUCHTE PARAMETER 5
5. METHODIK DER AUSWERTUNG 7

IV. ERGEBNISSE 8
1. SUBJEKTIVE UND OBJEKTIVE BEGLEITSYMPTOME 8
2. LEBERFUNKTION 9
3. NIERENFUNKTION 10
4. BLUTBILD 11
5. SCHILDDRÜSE 12
6. NEBENNIERENRINDENFUNKTION 12

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 14

VI. TABELLEN UND ABBILDUNGEN 17

VII. ZUSAMMENFASSUNG 59

VIII. LITERATURVERZEICHNIS 60

LEBENSLAUF

I. EINLEITUNG

In letzter Zeit werden immer häufiger Pilzerkrankungen beobachtet. Ein Grund hierfür ist die Verwendung von Antibiotika und Zytostatika, weil es dadurch zu einer Störung des Gleichgewichtes der physiologischen Flora bzw. zu einer Schwächung der Infektabwehr kommen kann. Obwohl zur Behandlung dieser Erkrankungen bereits mehrere Medikamente zur Verfügung stehen, ist die Therapie der Systemmykosen noch unbefriedigend. Die Problematik besteht in der unzureichenden Resorptionsquote der Medikamente bei oraler Applikation und den teilweise irreversiblen Schäden bei intravenöser Gabe (WOLSTENHOLME u. PORTER 1968, HEILMEYER 1969, HELWIG 1970, GARROD u. O'GRADY 1971).

In den letzten Jahren wurde ein Breitbandantimykotikum (BAY b 5097) entwickelt, dessen Wirkung sich fast auf das ganze Spektrum tier- und menschenpathogener Pilze, einschließlich der schwer therapierbaren Candida-Systemmykosen, erstreckt (PLEMPEL, MARGET 1969).

Um mögliche Einflüsse dieses Präparates auf verschiedene Organsysteme zu prüfen, haben wir das Antimykotikum über längere Zeit gesunden Probanden verabreicht.

II. TESTSUBSTANZ

1. TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE (TETTENBORN 1970)

Das von uns untersuchte Präparat BAY b 5097 (vorgesehenes Warenzeichen CANESTEN (R)) wurde 1967 von den Farbenfabriken Bayer entwickelt. Es ist ein Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolyl-methan und liegt als farblose, kristalline, wasserunlösliche Substanz vor.

Die Substanz besitzt nach oraler Applikation bei Mäusen, Ratten und Kaninchen eine mittlere Toxizität. Bei Katzen und Hunden ließen sich letale Dosen wegen der emetischen Wirkung nicht feststellen.

Beim subchronischen Toxizitätsversuch zeigte sich bei Ratten und Hunden u. a. als auffälligste Veränderung eine dosisabhängige Lebervergrößerung. Zum Teil kann man diese Hypertrophie auf eine Induktion mikrosomaler Enzyme zurückführen. Als später einsetzende Anpassungsreaktion an die erhöhten Stoffwechselanforderungen war aber auch eine Hyperplasie zu sehen.

Außerdem fanden sich bei einigen Tieren degenerative Veränderungen und Zunahme von Größe und Zahl der Lipoidtropfen in der Nebennierenrinde. Eine Defektheilung im basalen Bereich der zona fasciculata und reticularis war nicht auszuschließen.

Embryotoxische und teratogene Wirkungen ließen sich bei Versuchen an Mäusen, Ratten und Kaninchen nicht nachweisen.

2. WIRKUNGSSPEKTRUM

Nach Untersuchungen von PLEMPEL et al. 1969 zeigt das Präparat BAY b 5097 eine breite fungistatische und bei höherer Konzentration eine partiell fungizide Wirkung, die folgende Pilzgruppen umfaßt:

a) Dermatophyten
(Trichophyton- und Mikrosporon-Arten, Epidermophyton floccosum)

b) Schimmelpilze
(Aspergillus-Arten, Penicillium commune, Mucor mucedo, Cladosporium carrioni)

c) Candida-Arten
(Candida albicans, tropicalis u. a.)

d) Histoplasma capsulatum

e) Cryptococcus neoformans

f) Coccidioides immitis u. Paracoccidioides brasiliensis

g) Sporotrichum Schenckii

h) Chromomyceten
(Allescheria und Phialophora)

Nur bei den Nocardia- und Madurella-Arten fand sich keine fungistatische Wirkung. Es wurden von den meisten der oben genannten Pilzarten mehrere Stämme geprüft.

III. METHODIK

1. PROBANDEN

Die Untersuchung wurde in der Zeit vom 22. April bis 5. Juni 1971 durchgeführt.

Die von uns untersuchte Stichprobe bestand aus neun männlichen Probanden (Studenten) im Alter von 22 bis 26 Jahren, die sich subjektiv gesund fühlten (Stichprobendaten s. Tab. 1). Eine allgemein medizinische und laborchemische Untersuchung einschließlich Elektrokardiogramm wurde durchgeführt. Es fanden sich bei keinem der Probanden Anhaltspunkte für eine organische Erkrankung.

2. DOSIERUNG

Die Testsubstanz BAY b 5097 lag uns in Form magensaftlöslicher Kapseln à 500 mg vor. Die Medikationsdauer betrug 28 Tage. Die Versuchspersonen nahmen während der ersten 14 Tage je 3mal tgl. ungefähr 7 mg/kg Körpergewicht (entspricht 3mal tgl. 1 Kapsel) ein, danach wurde die Dosis auf 3mal tgl. 20 mg/kg KG (entspricht 3mal tgl. 3 - 4 Kapseln) erhöht (s. Tab. 1).

Die Einnahme erfolgte um 8, 12 und 20 Uhr. Um die Regelmäßigkeit der Medikation zu kontrollieren, hatten sich die Versuchspersonen verpflichtet, jeweils einen der Versuchsleiter telefonisch nach jeder Einnahme zu benachrichtigen.

3. UNTERSUCHUNGSPLAN

Wir haben die Probanden in drei Gruppen à drei Personen aufgeteilt, weil das Untersuchungsprogramm für alle Versuchspersonen an einem

Tag nicht durchführbar war. Die jeweils entsprechenden Untersuchungen für jede Gruppe wurden deshalb auf drei aufeinanderfolgende Tage gelegt. Der genaue Zeitplan für die Bestimmung der einzelnen Parameter ist aus Tab. 2 ersichtlich (für Gruppe A).

Für die Untersuchung wurde Kapillar- und Venenblut sowie 24-Stunden-Urin verwandt.

In der Woche vor Medikationsbeginn wurden für fast alle Parameter je zwei Leerwerte bestimmt. Aus technischen Gründen konnten wir für PTT und Cortisol im Plasma nur einen Leerwert erhalten.

In der Medikationsphase wurde jeweils am 3., 7., 14., 21. und 28. Tag Blut entnommen.

Der 24-Stunden-Urin wurde zweimal für Leerwerte und je einmal für den 3. und den letzten Versuchstag gesammelt.

Der ACTH-Belastungstest wurde einmal vor und einmal am letzten Tag der Medikationsphase mit ACTH-"Schering" durchgeführt. Wir gaben 50 I.E. ACTH in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung als Infusion über vier Stunden von 8 bis 12 Uhr. Für die Bestimmung des Cortisols im Plasma wurde unmittelbar vor und nach Infusion Blut entnommen. Zur Leerwertbestimmung der Ketosteroide im Urin wurde bis zum Infusionsbeginn ein 24-Stunden-Urin gesammelt. Darauf wurde während der Infusion ein 4-Stunden-Urin und anschließend ein 20-Stunden-Urin in zwei getrennten Portionen gesammelt.

Die Probanden wurden über subjektiv empfundene Nebenwirkungen am 7., 21., 28. Tag und 10 Tage nach Absetzen des Medikamentes befragt.

4. UNTERSUCHTE PARAMETER

Um mögliche Einflüsse des Antimykotikums auf bestimmte Organfunktionen erfassen zu können, wurden bei den neun Probanden die unten aufgeführten Parameter untersucht. Die angewandten Labormethoden sind dem Kapitel IV sowie dem Literaturverzeichnis, die vom jeweiligen Labor, bzw. in den Geigy-Tabellen (DOKUMENTA GEIGY, 1968) angegebenen Varianzen des Normbereiches sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen.

a) Leberfunktion (Tab. 4 - 15, Abb. 4 - 15)

SGPT
alkalische Phosphatase
Cholesterin
Gesamtbilirubin
Gesamteiweiß
Elektrophorese
Thromboplastinzeit nach Quick
partielle Thromboplastinzeit (PTT)

b) Nierenfunktion (Tab. 16 - 25, Abb. 16 - 22)

Serum-Harnstoff
Serum-Kreatinin
Harn-Kreatinin
Serum-Natrium
Serum-Kalium
Serum-Chlor
Serum-Calcium
Harn-Natrium
Harn-Kalium
Harn-Chlor
Harnsediment

c) Blutbild (Tab. 26 - 37, Abb. 26 - 30)

Hämoglobin
Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (Hb_E)
Erythrozyten
Reticulozyten
Leukozyten
Differentialblutbild
Thrombozyten

d) Schilddrüsenfunktion (Tab. 38, Abb. 38)

protein bound Iodine (PBI)

e) Nebennierenrindenfunktion (Tab. 39 - 40)

freies Cortisol im Plasma
17-Ketosteroide im Urin

f) Subjektive Symptome (Tab. 41)

körperliche Mattigkeit
Schweiß
Müdigkeit
Benommenheit
Kopfschmerz
Sehstörung
Schwindel
Magendruck, Völlegefühl
Übelkeit, Erbrechen
Durchfall
Pollakisurie
pruritus glandis penis

5. METHODIK DER AUSWERTUNG

Die angefallenen Daten wurden nach Versuchspersonen und Untersuchungstagen geordnet tabelliert. Die Mittelwerte der Einzeldaten pro Untersuchungstag wurden berechnet. Die Streuung der Einzeldaten um den Mittelwert wurde graphisch dargestellt (Tab. 4 - 40, Abb. 4 - 38).

Zur Erfassung signifikanter Änderungen wurde für die meisten Parameter der Vorzeichen-Rang-Test für zwei verbundene Stichproben von WILCOXON durchgeführt (HAYS 1963; s. Tab. 3). Verglichen wurden die Werte der Tage 0 - 14, 14 - 28 und 0 - 28. Die Stichprobengröße betrug für den ersten Vergleich neun, für die anderen beiden sieben. Wegen

der geringen Stichprobengröße konnte lediglich eine Angabe der Signifikanz auf dem 5 %-Niveau verantwortet werden. Insgesamt müssen die statistischen Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß die höheren z-Werte bei dem Vergleich der Tage 0 - 14 wahrscheinlich durch die Stichprobengröße bedingt sind.

IV. ERGEBNISSE

1. SUBJEKTIVE UND OBJEKTIVE BEGLEITSYMPTOME

Wie aus Tab. 41 hervorgeht, traten bereits kurz nach Einnahme des Medikamentes und vor allem nach der Dosiserhöhung bei den meisten Versuchspersonen deutliche Begleitsymptome auf. Am häufigsten wurden pruritus glandis penis, Magendruck und Übelkeit, allgemeine körperliche Mattigkeit und Müdigkeit berichtet. Die gastrointestinalen Beschwerden und der pruritus wurden subjektiv als am unangenehmsten empfunden. Außerdem fühlten sich die meisten Versuchspersonen in der zweiten Hälfte nach Dosiserhöhung in ihrer körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt.

Eine genauere Erörterung der Begleitsymptome mit besonderer Berücksichtigung des individuellen Ausprägungsgrades wird in der Dissertation von GALLINGER (1972) gegeben.

Bei einer Versuchsperson (K. Z.) waren die körperlichen Folgeerscheinungen auf das Medikament so stark, daß sie den Versuch in der dritten Woche abbrechen mußte. Im Vordergrund der Symptomatik standen heftige Magenschmerzen, Übelkeit, häufiges Erbrechen und Durchfälle. Bei einer daraufhin durchgeführten Gastroskopie mit einer gezielten Schleimhautbiopsie wurde ein erheblicher galliger Reflux und Zeichen einer Oberflächengastritis festgestellt. Bei einer Beurteilung dieses Falles muß berücksichtigt werden, daß seit mehreren Jahren leichte gastritische Symptome bestanden.

Eine zweite Versuchsperson (M. R.) brach vier Tage vor Medikationsende

den Versuch ab. In diesem Fall traten starke kolikartige linksseitige Nierenschmerzen sowie ein deutlicher Temperaturanstieg auf. Die BSG betrug 9/19, die Leukozyten stiegen auf 11.500, im Urinsediment waren vereinzelt Bakterien und Leukozyten festzustellen. Die Versuchsperson gab an, vor über 10 Jahren eine Pyelonephritis durchgemacht zu haben.

2. LEBERFUNKTION

a) SGPT (WROBLEWSKI)
(Tab. 4, Abb. 4)

Bei diesem Enzym war während der ersten zwei Wochen ein unbedeutender Abfall zu verzeichnen; es stieg jedoch in der zweiten Hälfte nach der Dosissteigerung signifikant an. Dabei fielen die Werte einer Versuchsperson am 21. und 28. Tag von 39.0 und 42.9 in besonderem Maße auf. Am 28. Tag lagen die Werte von weiteren vier Versuchspersonen leicht über Normbereich.

b) Cholesterin (WATSON)
(Tab. 7, Abb. 7)

In der ersten Hälfte des Versuches ergab sich ein signifikanter Abfall. Anschließend stiegen die Werte wieder leicht an. Insgesamt waren die Werte während der Medikations- gegenüber der Vorphase leicht verringert.

c) Eiweiß-Stoffwechsel (WEICHSELBAUM; Papierelektrophorese)
(Tab. 8 - 13, Abb. 8 - 13)

Eine signifikante Verringerung des Gesamteiweiß in den ersten vierzehn Tagen wurde von einem nur geringgradigen Anstieg gefolgt.
Bei Albumin und den Globulinen lagen mehrere Werte außerhalb des in den Geigy-Tabellen (S. 578) angegebenen Extrembereiches. In geringem Umfang wurde bei Albumin während der zweiten und dritten Woche eine steigende, bei den Globulinen eine sinkende Tendenz verzeichnet. Die α_2 -Globuline fielen bis zum 14. Tag signifikant ab.

d) Gerinnungssystem

(Tab. 14 - 15, Abb. 14 - 15)

Sowohl bei der Thromboplastinzeit nach Quick wie bei der partiellen Thromboplastinzeit (Tachystyptest) ergab sich ein signifikanter Abfall. Bei der Thromboplastinzeit nach Quick lagen am letzten Tag sämtliche Werte unterhalb der Normgrenze.

e) Bei der alkalischen Phosphatase (BODANSKY) und Gesamt-Bilirubin (JENDRASSIK) ergaben sich keine Änderungen. Einige Werte der alkalischen Phosphatase lagen leicht oberhalb des Normbereiches des Labors, davon jedoch vier schon bei der Leerwertbestimmung (Tab. 5 - 6, Abb. 5 - 6).

3. NIERENFUNKTION

a) Serum-Elektrolyte (Flammenphotometer)

(Tab. 19 - 22, Abb. 19 - 22)

Hier lagen viele Werte, vor allem die von Chlor und Natrium, schon bei der Vorbestimmung außerhalb des vom Labor angegebenen Normbereiches. Im Wilcoxon-Test ergab sich lediglich für Natrium ein signifikantes Absinken in der ersten Hälfte des Versuches und ein signifikanter Anstieg in der zweiten Hälfte. Die Schwankungen des Chlor und Kalium waren unerheblich, das Calcium blieb konstant.

b) Harn-Elektrolyte (Flammenphotometer)

(Tab. 23 - 25)

Lediglich Kalium wurde bei vier von sechs Versuchspersonen am 28. Tag vermehrt ausgeschieden. Die übrigen Ergebnisse dieser Untersuchung werden in der Diskussion kritisch beleuchtet.

c) Serum-Harnstoff-N (FAWCETT)
(Tab. 16, Abb. 16)

Der Harnstoff stieg signifikant an, und zwar stark in den letzten zwei Wochen. Am 28. Tag lagen sämtliche Werte über denen der Voruntersuchung, davon fünf von sieben über Normbereich.

d) Harn- und Serum-Kreatinin (POPPER)
(Tab. 17 - 18, Abb. 17 - 18)

Beim Serum-Kreatinin wurde während der gesamten Untersuchungsperiode konstant ein signifikanter Anstieg gefunden, parallel dazu verhielt sich das Harnkreatinin. Beim Serumkreatinin lagen von der dritten Woche an, beim Harnkreatinin bei der Abschlußbestimmung sämtliche Werte oberhalb des Normbereiches.

e) Harnsediment (Tab. 42)

Die Ergebnisse der Harnsedimentuntersuchung sind in Tab. 42 zusammengefaßt. Es fällt auf, daß in der zweiten und dritten Woche vermehrt Bakterien im Urin auftreten.

4. BLUTBILD

a) Hämoglobin (VAN KAMPEN)
(Tab. 26, Abb. 26)

Bei einem Vergleich der Leerwerte mit denen des 14. Tages und 28. Tages zeigte sich ein signifikanter Abfall der Hämoglobinwerte. Alle Werte lagen im Normbereich.

b) Erythrozyten (Zählkammer), Hb_E, Reticulozyten
(Tab. 27 - 29, Abb. 27 - 29)

Bei insgesamt sinkender Tendenz der Erythrozyten und des Hb_E wurde der Normbereich gegen Ende des Versuches mehrmals unterschritten.

Die Reticulozyten stiegen in der zweiten und dritten Woche signifikant an (höchste Werte am 21. Tag mit 20 und 22 °/oo) und zeigten gegen den 28. Tag eine Normalisierungstendenz.

c) Leukozyten (Zählkammer)
(Tab. 30, Abb. 30)

Insgesamt fiel die Leukozytenzahl signifikant ab, wobei jedoch am 7. Tag bei zwei Versuchspersonen eine leichte Leukozytose (11.700 und 11.300) bestand. Der niedrigste Wert von 2.900 wurde am 28. Tag gefunden.

d) Differentialblutbild
(Tab. 31 - 36)

Es ergaben sich keine signifikanten Änderungen.

e) Thrombozyten (Tab. 37, Abb. 37)

Bei einer minimal sinkenden Tendenz blieben alle Werte im Normbereich.

5. SCHILDDRÜSE (Tab. 38, Abb. 38)
protein bound Iodine (Auto-Analyzer: GIOCHMAN 1964)

Das PBI fiel konstant und signifikant bis zum 28. Tag ab, wo der niedrigste Wert mit 2.3 γ% gefunden wurde.

6. NEBENNIERENRINDENFUNKTION (Tab. 39 - 40)

a) freies Cortisol im Plasma (DE MOOR 1960, GRAEF 1970)

Beim ersten ACTH-Belastungsversuch (Leerwertbestimmung) lagen die Werte des freien Cortisols im Plasma vor Beginn der Infusion zwischen 10.2 und 18.6 γ%. Die Steigerungsraten nach Infusionsende betrugen zwischen 48 und 166 %.
Beim zweiten Belastungsversuch am letzten Tag der Medikation lagen bis auf einen alle Werte unter denen des ersten Versuches (9.3 bis 14.4 γ%).

Bei drei Probanden erhöhte sich die Steigerungsrate, bei fünf Probanden lag sie zum Teil erheblich unter der des ersten Versuches (39 - 96 %).

b) 17-Keto- und 17-Hydroxysteroide im Urin (ZIMMERMANN 1952, SILBER u. PORTER 1954, KORNEL 1959)

Bei den 17-Hydroxysteroiden im Urin stellte sich heraus, daß das Testmedikament BAY b 5097 mit dieser (KORNEL, SILBER u. PORTER) und auch anderen versuchten Farbreaktionen so stark interferierte, daß die Ergebnisse für eine Beurteilung der Nebennierenrindenfunktion nicht verwertet werden konnten.
Ähnlich verhielt es sich mit der Bestimmung der 17-Ketosteroide, die nach ZIMMERMANN bestimmt wurden.

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die geplanten Untersuchungen konnten entsprechend dem Zeitplan durchgeführt werden. Die Kontrolle der Medikamenteneinnahme bewährte sich bis auf wenige Ausnahmen, so daß der Serumspiegel des Präparates als relativ konstant angenommen werden konnte.
Als Nachteil der Untersuchung muß die geringe Stichprobengröße gewertet werden, weil die statistische Sicherung der Ergebnisse dadurch schwierig und der Aussagewert relativiert wurde. Aus diesem Grunde müssen alle Resultate als Tendenz gewertet werden, die an einer größeren Untersuchungsgruppe verifiziert werden müßten.
Betrachtet man unsere Ergebnisse im einzelnen, sind folgende Punkte hervorzuheben:

1. Alle Probanden gaben uns in zum Teil deutlichem Umfang Nebenwirkungen an. Hierbei standen gastrointestinale Beschwerden, Reizsymptome der abführenden Harnwege sowie eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens im Vordergrund. Die bei einer Versuchsperson aufgetretene Oberflächengastritis mit heftigen Beschwerden, die den Abbruch der Präparateinnahme erforderlich machte, kann bei vorhandener Prädisposition mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Antimykotikum zurückgeführt werden. Bei der zweiten Versuchsperson, die abbrechen mußte, ist ein Zusammenhang zwischen den Nierenkoliken und dem Medikament weniger wahrscheinlich. Möglicherweise hat jedoch eine dadurch bedingte Schwächung der Infektabwehr eine Rolle gespielt.
   Da bei einer anderen Testung bei gesunden Probanden (FREIS, FINK 1970) bereits annähernd dieselben Begleitsymptome in ähnlichem Umfang auftraten, muß gesagt werden, daß das Präparat noch zu deutlichen, dosisabhängigen Nebenwirkungen führt.

2. Bei den Untersuchungen zur Leberfunktion fand sich als einziger Hinweis auf eine mögliche Parenchymschädigung eine Erhöhung der SGPT nach der Dosissteigerung. Die Veränderungen in den Eiweiß-Werten können nicht in dieser Richtung interpretiert werden, weil im Gegensatz zu dem von uns be-

obachteten Anstieg der Albumine bei Leberschädigung ein Abfall zu erwarten ist (SIEGENTHALER 1970, S. 681). Die Veränderungen im Gerinnungssystem sind schwer zu deuten. Während sich bei der Thromboplastinzeit nach Quick eher eine Gerinnungshemmung zeigte, ist das Ergebnis der PTT umgekehrt zu interpretieren. Sollte eher eine Gerinnungshemmung eingetreten sein, ließe sich dies nicht unbedingt auf eine Synthesehemmung der von der Leber aufgebauten Gerinnungsfaktoren zurückführen, sondern wäre auch durch eine Störung in der Vitamin K-Resorption erklärbar, wie sie bei Antibiotikagabe beobachtet wird (SIEGENTHALER 1970, S. 416). Eine mögliche Erklärung für eine Gerinnungsförderung wäre ein stress-Faktor (DEUTSCH, GEYER 1969, S. 264).
Da insbesondere in bezug auf Bilirubin und alk. Phosphatase die Ergebnisse von FREIS und FINK (1970) durch unsere Untersuchungen nicht bestätigt wurden, sprechen die Ergebnisse nicht für eine sichere Beeinflussung der Leberfunktion. Jedoch sollten bei allen Patienten mit Leberschädigung unter Präparateinnahme die entsprechenden Kontrollen durchgeführt werden.

3. Die Ergebnisse der Serum- und Harnelektrolytbestimmungen sind nicht so einheitlich, daß eine sichere Tendenz ablesbar wäre. Da bei nicht stationären Versuchspersonen eine Kontrolle des Wasserhaushaltes mit Bilanzierung von Ein- und Ausfuhr und einer bestimmten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme nicht möglich ist, müssen solche Bestimmungen in jedem Falle als problematisch angesehen werden.
Die Harnsedimentuntersuchung erbrachte eine Tendenz zur Bakteriurie, doch sollte dieses Ergebnis wegen der unsterilen Urinabnahme nicht überbewertet werden.
Das Hauptergebnis der Nierenfunktionsuntersuchung ist ein Anstieg des Serum-Harnstoffs und des Serum-Kreatinins. Obwohl die parallel verlaufende Erhöhung des Harn-Kreatinins für eine exogen oder endogen verursachte Serum-Kreatininvermehrung spricht, kann eine gewisse Retentionstendenz für harnpflichtige Substanzen nicht ausgeschlossen werden. Dies sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden (vergleiche auch FREIS, FINK 1970, S. 15).

4. Es zeigte sich wie bei der früheren Untersuchung (FREIS, FINK 1970) eine mäßige Anämieneigung mit Tendenz zur Hypochromie. Die Ursache ist nach unseren Untersuchungen nicht zu klären. Da sich die gute Regenerationsfähigkeit am schnellen Anstieg der Reticulocyten zeigte, wäre eine mögliche Erklärung ein beschleunigter Abbau der Erythrocyten.
Auch die Leukopenieneigung im Sinne einer Neutropenie ist schwer zu interpretieren. Gegebenenfalls sollte bei einer Folgeuntersuchung vor und nach Medikation eine Knochenmarkspunktion durchgeführt werden.

5. Den signifikanten Abfall des PBI im Sinne einer Schilddrüsensuppression zu deuten, halten wir bei der geringen Stichprobengröße und den zahlreichen Fehlermöglichkeiten (DEUTSCH, GEYER 1969, S. 356) für unzulässig. Jedoch sollte dieser Befund sicherlich kontrolliert werden.

6. Die Bestimmung der Cortisolwerte im Plasma erbrachte Hinweise darauf, daß die Nebennierenrinde in ihrer Funktion eingeschränkt wird. Auch ihre Stimulierbarkeit durch ACTH war bei der Mehrzahl der Versuchspersonen verringert. Obwohl auch dieses Ergebnis in seiner Relativität gesehen werden muß, könnte es als eine bei besonderen Belastungen vorkommende latente Nebennierenrindeninsuffizienz im Sinne einer Anpassungsstörung aufgefaßt werden. Dieser sogenannte Addisonismus würde einige der beobachteten Begleiteffekte erklären (SIEGENTHALER 1970, S. 323 f.)

VI. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Bei den einzelnen Tabellen finden sich keine Angaben über etwaige statistisch signifikante Veränderungen der Meßdaten. Diese Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Die Abbildungen tragen stets dieselbe Nummer wie die entsprechende Tabelle. Besteht zu einer Tabelle keine Abbildung, so wurde die entsprechende Abbildungsnummer ausgelassen.

In den Abbildungen bezeichnen innerhalb der einzelnen Säulen jeweils der 1. Punkt von links den Wert des 1. Probanden, der 2. Punkt von links den Wert des 2. Probanden und so fort.

Die Querbalken geben den Mittelwert an.

NAME	ALTER	GEWICHT (kg)	GRÖSSE (cm)	DOSIS (Kapseln à 500 mg) 1. Hälfte	2. Hälfte
H.T.	23	78	183	3 x 1	3 x 3
H.K.	25	64	167	3 x 1	3 x 3
H.N.	25	64	169	3 x 1	3 x 3
K.Z.	23	63	176	3 x 1	3 x 3
T.H.	22	93	193	3 x 1	3 x 4
G.S.	25	93	190	3 x 1	3 x 4
W.R.	24	64	170	3 x 1	3 x 3
E.N.	26	73	173	3 x 1	3 x 3
M.R.	22	66	169	3 x 1	3 x 3

TAB. 1: STICHPROBENDATEN (ALTER, GEWICHT, GRÖSSE, DOSIS)

DOSIERUNG	-		7mg/kg/die		20mg/kg/die			-
VERSUCHSTAG	0	0	3	7	14	21	28	10 Tg. nach
DATUM	22. - 28.4.		29.4.	3.5.	10.5.	17.5.	24.5.	3.6.
LEBERFUNKTION								XXX
NIERENF.: SERUM								XXX
NIERENF.: HARN				XXX	XXX	XXX		XXX
Diff. BLUTBILD								XXX
PBI								XXX
NNR. F.: PLASMA	XXX		XXX	XXX	XXX	XXX		XXX
NNR. F.: HARN			XXX	XXX	XXX	XXX		XXX
SUBJ. SYMPTOME		XXX	XXX		XXX			

TABELLE 2: UNTERSUCHUNGSPLAN (Gruppe A)

(XXX = Tage, an denen entsprechende Untersuchungen nicht durchgeführt wurden)

	SGPT	AP	Bili	Chol	EW	Alb	α_1-	α_2-	ß-	γ-	Quick
0-14	-11.5	6.5	-2.5	-21.5	-21.5	15.5	-11.5	-17.0	-3.0	-4.0	-10.0
14-28	13.0	-2.5	8.0	9.0	1.5	-10.0	3.0	9.0	-7.5	5.0	- 9.0
0-28	11.0	3.0	5.5	- 6.0	-10.0	1.0	- 2.5	- 0.5	-5.0	-2.0	-12 0

	PTT	S-HS	S-Kr	H-Kr	S-Na	S-Ca	S-Cl	S-K	Hb	Hb_E	Ery
0-14	13.0	6.5	22.5	-	-22.5	-1.5	- 9.5	3.5	-18.0	-13.5	-15.5
14-28	-10.5	5.5	13.0	-	14.0	1.0	5.5	- 9.5	- 9.0	0	- 7.0
0-28	-12.0	14.0	14.0	14.0	14.0	1.5	- 2.5	- 8.0	-14.0	- 5.0	-11.0

	Retic	Leuko	Lymph	Segm	Stab	Eos	Mono	Thromb	PBI
0-14	21.5	-4.0	2.5	-4.5	4.0	8.0	- 1.5	- 10.5	-22.5
14-28	- 6.5	-12.0	-2.5	-2.0	-	-5.0	10.0	- 12.0	- 2.5
0-28	2.0	-13.0	-4.5	2.0	-	-0.5	6.5	- 6.5	-13.0

TABELLE 3: Ergebnisse (z-Werte) des Vorzeichen-Rang-Testes nach WILCOXON. Die Stichprobengröße N betrug bei 0 - 14 neun VP, bei 14 - 28 sieben VP, bei 0 - 28 sieben VP. Die unterstrichenen Werte sind mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant. 5 %-Niveau bei: N = 7 bei 12.0; N = 9 bei 16.5.

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21. TAG	28. TAG
H.T.	18.3	10.4	8.4	6.9	11.1	9.7	12.5
H.K.	6.9	6.9	6.7	4.2	6.2	4.9	16.8
H.N.	4.9	5.5	6.9	5.5	4.2	39.0	42.9
K.Z.	9.7	6.9	6.9	6.9	5.5	-	-
T.H.	8.4	6.9	8.4	6.2	4.2	6.2	12.5
G.S.	8.4	8.4	6.9	9.7	7.6	11.1	12.5
W.R.	5.5	6.2	5.5	6.2	6.2	6.8	7.6
E.N.	6.4	5.5	7.6	6.9	6.9	5.9	6.2
M.R.	4.2	3.5	4.2	6.9	5.5	11.1	-
SUMME	72.7	60.2	61.5	59.4	57.4	94.7	111.0
MITTEL-WERT	8.1	6.7	6.8	6.6	6.4	11.8	15.9

TAB. 4: SGPT NORMBEREICH: bis 12 I.E.

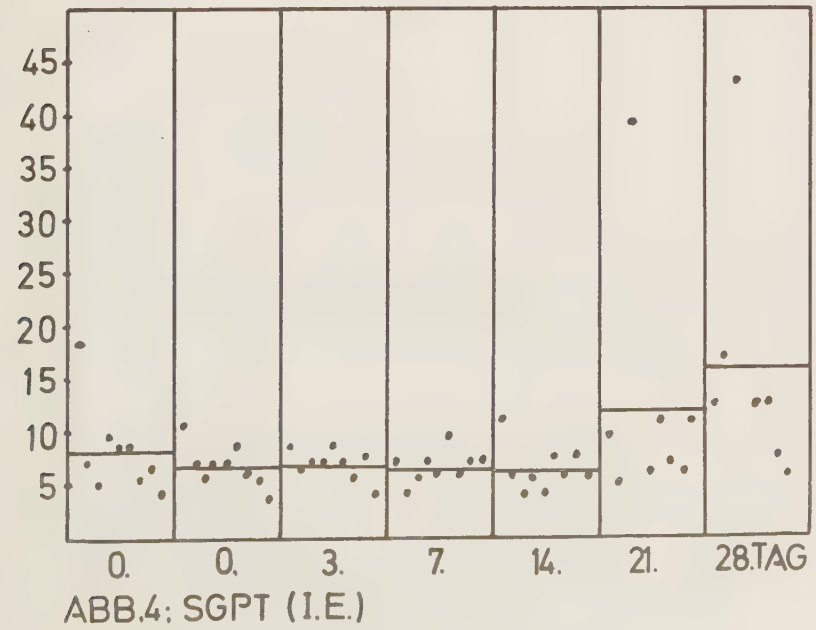

ABB.4: SGPT (I.E.)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21. TAG	28. TAG
H.T.	3.54	2.90	3.40	3.75	4.20	3.40	4.20
H.K.	5.90	5.10	4.40	4.55	4.63	4.28	4.82
H.N.	4.80	3.00	3.60	3.70	4.20	5.00	4.93
K.Z.	4.30	5.20	4.50	4.04	4.22	-	-
T.H.	3.86	3.80	4.10	4.10	4.24	4.60	4.10
G.S.	5.00	4.04	4.01	4.28	3.92	4.80	3.20
W.R.	4.48	3.90	4.40	4.10	4.80	4.48	4.20
E.N.	3.90	4.40	4.40	4.50	5.40	5.40	4.80
M.R.	3.50	4.50	4.60	4.80	4.20	4.20	-
SUMME	39,28	36.84	37.41	37.82	40.09	36.16	30.25
MITTEL-WERT	4.36	4.09	4.16	4.20	4.45	4.52	4.32

Tab. 5: ALKALISCHE PHOSPHATASE NORMBEREICH: 2.0 - 4.8 BE

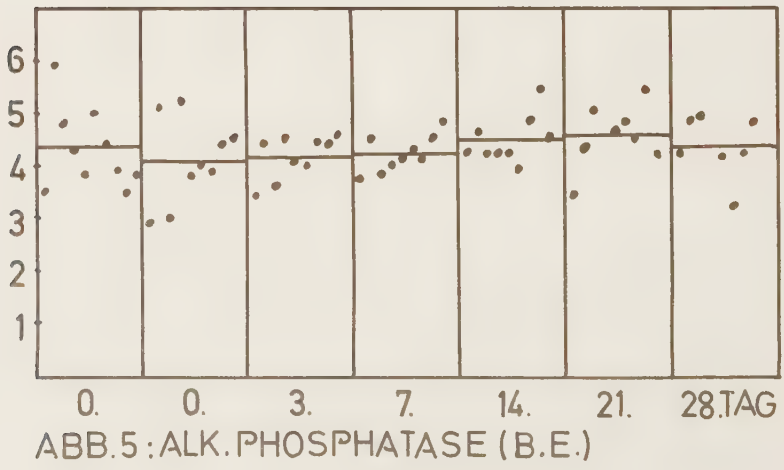

ABB.5 : ALK. PHOSPHATASE (B.E.)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21. TAG	28. TAG
H.T.	0.56	1.00	0.89	1.00	0.99	0.64	0.79
H.K.	0.40	0.64	0.62	0.86	0.87	0.85	0.98
H.N.	0.90	0.62	0.56	0.82	0.82	0.57	0.89
K.Z.	0.92	0.45	0.52	0.71	0.74	-	-
T.H.	0.47	0.75	0.63	0.69	0.45	0.44	0.68
G.S.	0.62	0.86	0.85	0.53	0.66	0.44	0.73
W.R.	0.41	0.66	0.83	0.69	0.45	0.63	0.50
E.N.	0.44	0.77	0.99	0.53	0.51	0.69	0.54
M.R.	0.95	0.66	0.95	0.54	0.60	0.76	-
SUMME	8.67	6.41	6.84	6.37	6.09	5.02	5.11
MITTEL-WERT	0.96	0.71	0.76	0.71	0.68	0.63	0.73

Tab. 6: GESAMTBILIRUBIN NORMBEREICH: 0.2 - 0.9 mg%

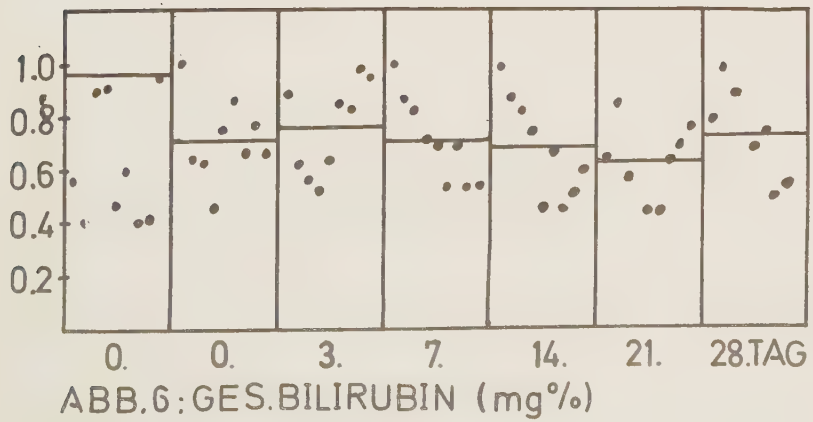

ABB.6: GES.BILIRUBIN (mg%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	220	172	202	202	189	183	178
H.K.	282	215	200	215	189	189	170
H.N.	208	180	192	187	188	191	202
K.Z.	240	234	212	188	186	-	-
T.H.	222	192	208	176	174	179	190
G.S.	248	188	190	169	170	231	212
W.R.	218	201	192	197	180	184	200
E.N.	228	210	213	212	222	212	143
M.R.	265	219	200	210	191	230	-
SUMME	2131	1811	1809	1756	1689	1599	1395
MITTEL-WERT	237	201	201	195	188	200	199

TAB. 7: CHOLESTERIN NORMBEREICH: 120 - 250 mg%

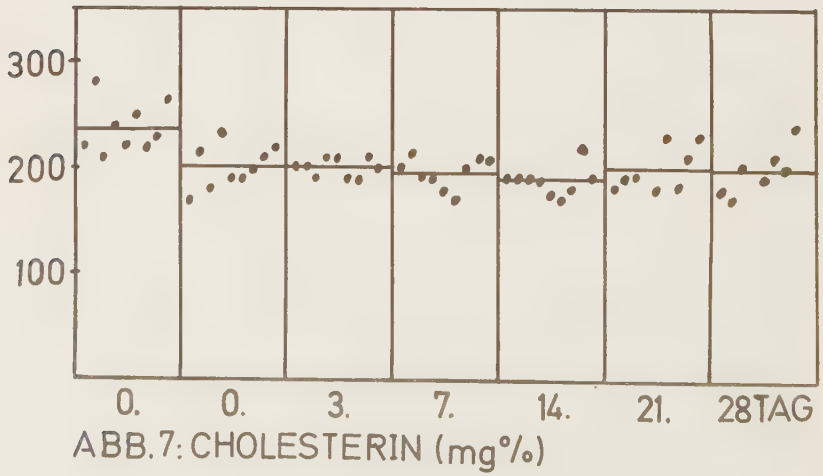

ABB.7: CHOLESTERIN (mg%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	7.49	7.30	7.80	7.10	7.04	7.50	7.32
H.K.	7.60	7.30	7.62	6.89	6.80	7.00	6,81
H.N.	6.70	7.00	6.93	6.55	6.20	7.69	7.50
K.Z.	7.49	8.30	7.97	6.61	6.50	-	-
T.H.	8.45	7,68	7,50	7,05	7,00	7,11	6,99
G.S.	7.71	8.21	7.70	7.59	6.40	6.75	6.60
W.R.	7.91	7.61	7.80	7.20	7.80	7.69	7.30
E.N.	7.78	8.10	7.50	7.30	7.40	6.63	6.70
M.R.	8.00	7.90	7.10	7.00	7.70	6.81	-
SUMME	69.13	69.40	67.92	63.29	62.84	57.18	49.22
MITTEL-WERT	7.68	7.71	7.55	7.03	6.98	7.15	7.03

TAB. 8: GESAMTEIWEISS NORMBEREICH: 6.0 - 8.0 g%

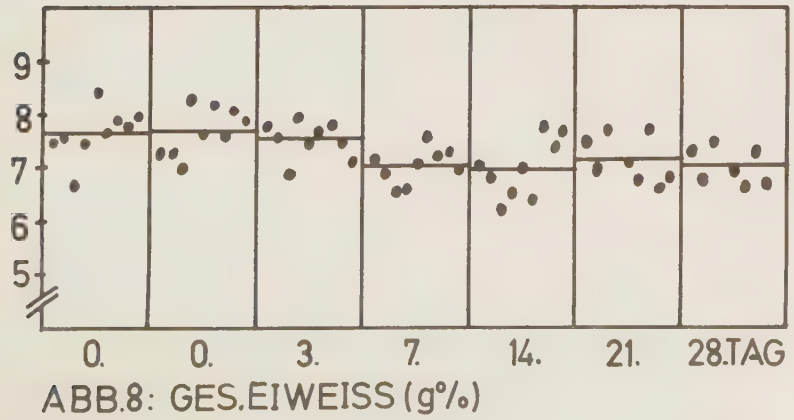

ABB.8: GES.EIWEISS (g%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21. TAG	28. TAG
H.T.	47	53	60	61	62	58	60
H.K.	49	58	62	61	57	61	55
H.N.	65	52	61	53	56	63	61
K.Z.	47	49	56	58	57	-	-
T.H.	44	56	58	60	59	52	55
G.S.	61	58	58	60	57	56	41
W.R.	41	53	54	59	63	58	57
E.N.	65	67	64	58	62	59	55
M.R.	42	56	58	57	61	64	-
SUMME	461	502	531	527	534	471	384
MITTEL-WERT	51	56	59	59	59	59	55

TAB. 9: ALBUMIN NORMBEREICH: 59.8 $\pm$ 3.4 %

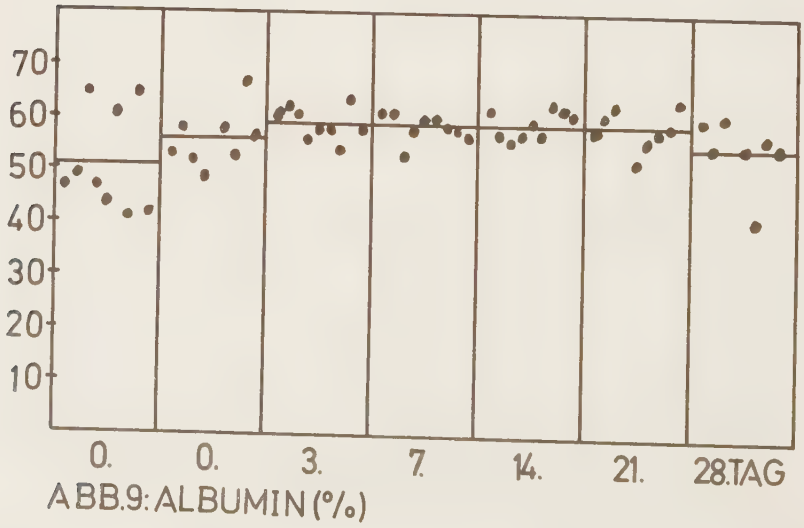

ABB.9: ALBUMIN (%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21. TAG	28. TAG
H.T.	5	4	4	5	3	4	4
H.K.	5	5	5	5	3	3	5
H.N.	3	5	3	3	4	4	4
K.Z.	5	3	3	3	3	-	-
T.H.	6	5	5	4	3	4	4
G.S.	6	4	5	4	6	5	6
W.R.	5	5	5	4	4	4	4
E.N.	3	5	6	4	4	3	4
M.R.	6	6	6	6	5	4	-
SUMME	44	42	42	38	35	31	31
MITTEL-WERT	4.9	4.7	4.7	4.2	3.9	3.9	4.4

TAB. 10: α_1-GLOBULIN NORMBEREICH: 3.4 $\pm$ 0.7 %

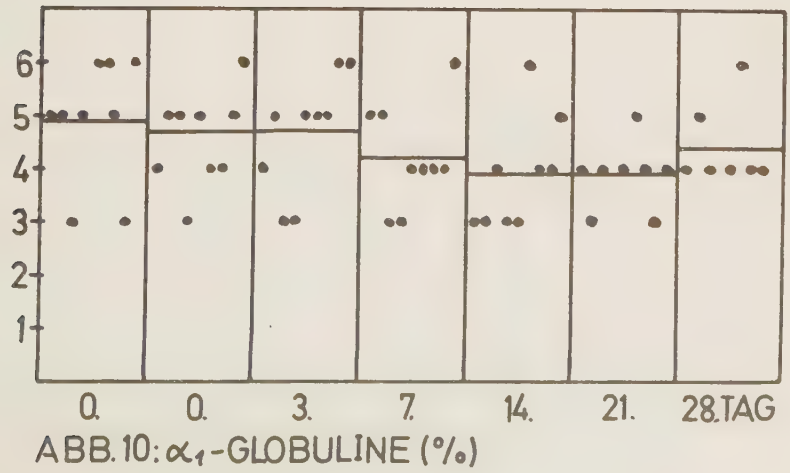

ABB. 10: α_1-GLOBULINE (%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	10	10	9	11	6	11	10
H.K.	11	10	7	10	9	10	12
H.N.	9	11	9	8	9	6	10
K.Z.	10	8	6	5	6	-	-
T.H.	15	9	9	10	9	11	9
G.S.	8	10	11	11	9	8	8
W.R.	14	10	12	8	6	10	11
E.N.	5	8	8	8	7	7	9
M.R.	15	10	9	9	7	8	-
SUMME	97	86	80	80	68	71	69
MITTEL-WERT	10.8	9.6	8.9	8.9	7.6	8.9	9.9

TAB. 11: α_2-GLOBULIN NORMBEREICH: 8.2 ± 1.5 %

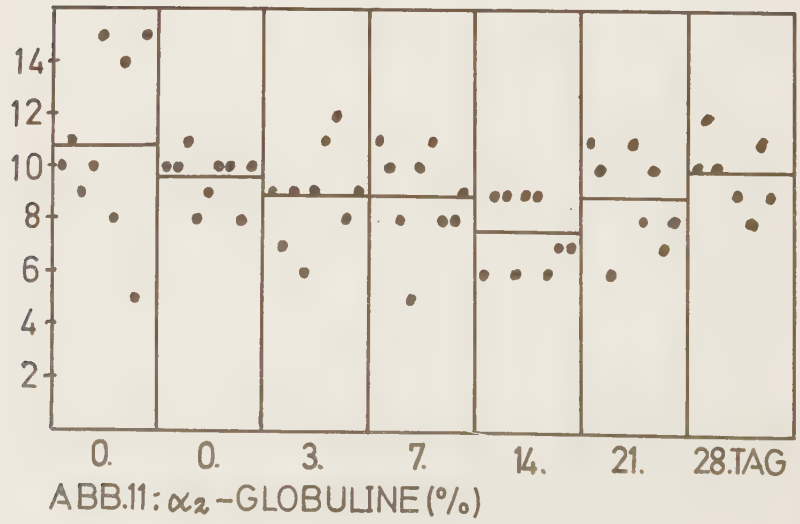

ABB.11: α_2-GLOBULINE (%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21. TAG	28. TAG
H.T.	18	15	12	11	15	12	13
H.K.	16	14	14	12	15	12	14
H.N.	10	15	12	12	14	12	11
K.Z.	16	18	13	15	15	-	-
T.H.	16	14	13	12	14	16	13
G.S.	12	15	14	13	14	14	15
W.R.	21	17	16	14	14	13	13
E.N.	12	8	9	14	13	17	15
M.R.	22	12	11	11	17	9	-
SUMME	143	128	114	114	131	105	94
MITTEL-WERT	15.9	14.2	12.7	12.7	14.6	13.1	13.4

TAB. 12: ß-GLOBULIN NORMBEREICH: 11.8 ± 1.8 %

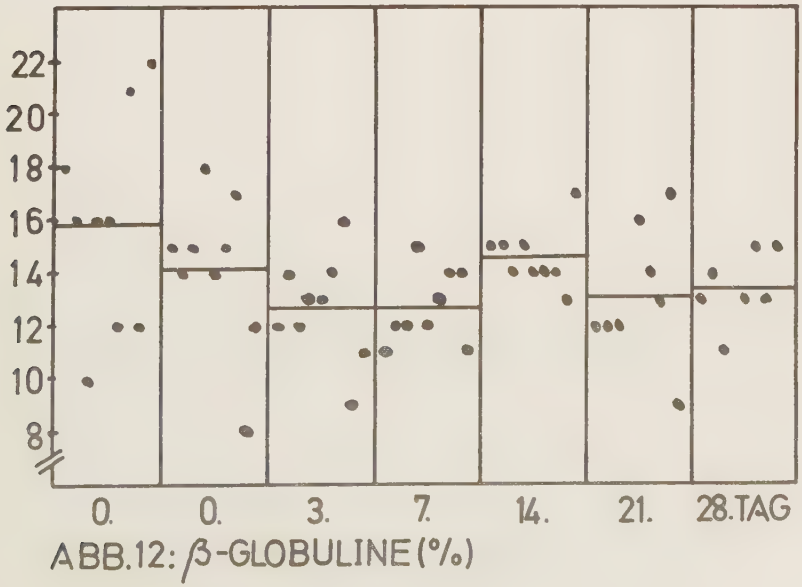

ABB.12: β-GLOBULINE (%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21. TAG	28. TAG
H.T.	20	18	15	12	15	15	13
H.K.	19	13	12	12	16	14	14
H.N.	12	17	15	14	17	15	14
K.Z.	22	22	22	19	17	-	-
T.H.	19	16	15	14	15	17	19
G.S.	13	13	12	12	13	16	15
W.R.	19	15	13	15	13	15	15
E.N.	15	12	13	16	14	14	17
M.R.	15	16	16	17	20	15	-
SUMME	154	142	133	131	140	121	107
MITTEL-WERT	17.1	15.8	14.8	14.6	15.6	15.1	15.3

TAB. 13: γ-GLOBULIN NORMBEREICH: 17.2 ± 1.9 %

ABB 13: γ-GLOBULINE

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	-	85	79	68	67	60	56
H.K.	-	100	87	72	62	65	69
H.N.	75	75	78	70	65	65	66
K.Z.	-	74	70	75	68	-	-
T.H.	-	70	70	80	80	75	71
G.S.	80	70	70	72	81	78	68
W.R.	80	70	85	70	68	65	65
E.N.	70	75	70	70	69	65	64
M.R.	-	70	75	70	70	65	-
SUMME	305	689	684	647	630	538	458
MITTEL-WERT	76	77	76	72	70	67	65

TAB. 14: THROMBOPLASTINZEIT NORMBEREICH: 75 - 120 %

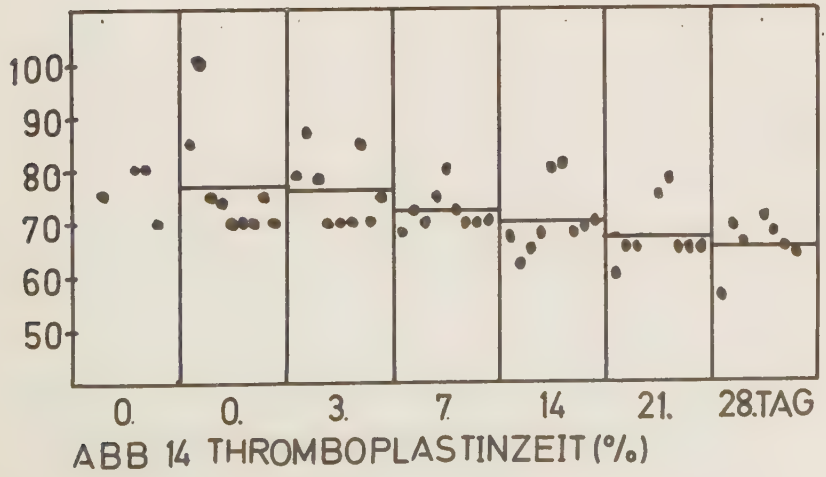

ABB 14 THROMBOPLASTINZEIT (%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21. TAG	28. TAG
H.T.	-	59	58	62	66	72	56
H.K.	-	66	55	51	70	54	47
H.N.	-	53	57	60	62	67	48
K.Z.	-	57	57	57	50	-	-
T.H.	-	51	59	56	52	50	52
G.S.	-	56	54	63	51	56	51
W R.	-	69	57	54	72	51	54
E.N.	-	52	50	51	62	46	50
M.R.	-	60	53	51	71	73	-
SUMME	-	523	500	505	556	469	357
MITTEL-WERT	-	58	56	56	62	59	51

TAB. 15: PART. THROMBOPLASTINZEIT NORMBEREICH: 40 - 60 sec.

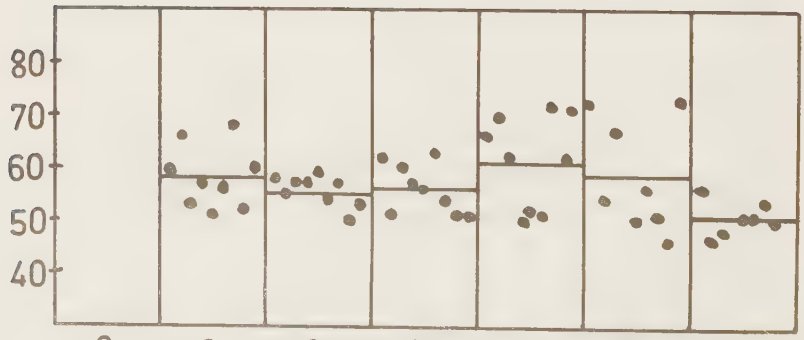

ABB.15: PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT(sec)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	22.6	18.8	18.9	17.0	17.3	22.4	22.9
H.K.	15.9	15.4	17.9	16.5	17.1	21.3	22.7
H.N.	26.0	18.3	18.6	17.5	18.0	15.5	22.9
K.Z.	10.5	19.5	10.6	12.1	13.4	-	-
T.H.	15.5	15.4	17.9	10.7	12.7	23.1	19.8
G.S.	16.3	14.4	16.4	17.7	18.2	16.3	18.6
W.R.	18.0	14.8	17.5	18.3	33.4	27.0	24.3
E.N.	22.0	18.0	21.4	21.0	39.0	31.6	28.0
M.R.	12.6	13.9	18.0	19.5	22.0	13.0	-
SUMME	159.4	148.5	157.2	150.3	191.1	170.2	159.2
MITTEL-WERT	17.71	16.50	17.47	16.70	21.23	21.52	22.74

TAB. 16: SERUMHARNSTOFF NORMBEREICH: 8 - 20 mg%

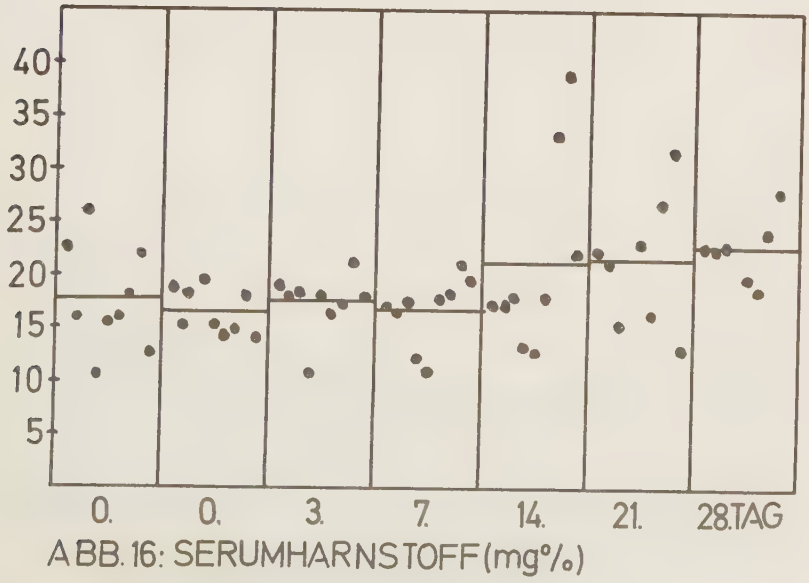

ABB. 16: SERUMHARNSTOFF (mg%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21 TAG	28. TAG
H.T.	0.76	0.93	0.82	0 90	1.10	1 42	1,51
H.K.	0.80	0.88	0.97	0.88	1.04	1,53	1 69
H.N.	0.56	0.75	0.67	0.60	1.08	1.31	1.45
K.Z.	0.94	0.88	1.04	1.00	1.04	-	-
T.H.	0.67	0.81	0.79	0.75	1.07	1.61	1.79
G.S.	0.65	0.72	0.91	1.24	1.10	1.34	1.76
W.R.	0.54	0.72	0.60	1.00	1.24	1.60	1.32
E.N.	0.67	0.82	0.76	1.15	1.60	1.65	1.54
M.R.	0.65	0.80	0.95	1.15	1.32	1.26	-
SUMME	6.24	7.31	7.51	8.6[illegible]	10.59	11.72	11.06
MITTEL-WERT	0.69	0.81	0.83	0.96	1.18	1.47	1.58

TAB. 17: SERUMKREATININ NORMBEREICH: 0.5 - 1.2 mg%

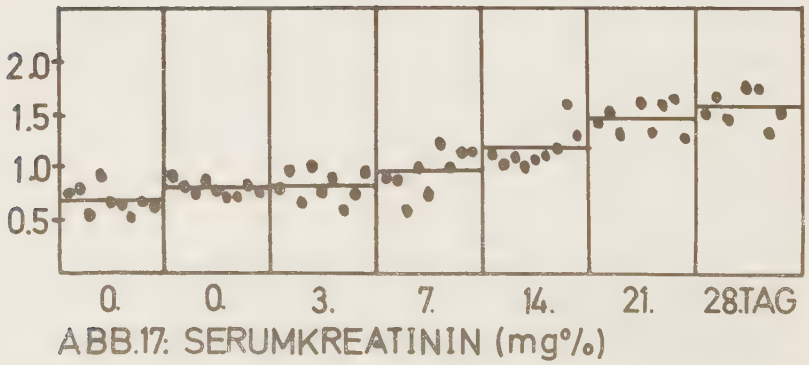

ABB.17: SERUMKREATININ (mg%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	28. TAG
H.T.	1.81	1.66	1.69	3.11
H.K.	1.68	1.71	1.14	3.34
H.N.	1.74	1.67	1.22	2.99
K.Z.	1.96	2.20	1.64	-
T.H.	1.94	2.03	1.76	3.42
G.S.	2.35	1.48	1.12	2.97
W.R.	1.46	2.04	0.84	2.48
E.N.	1.87	1.58	1.29	2.56
M.R.	1.57	1.98	1.13	-
SUMME	16.38	16.35	11.83	20.87
MITTEL-WERT	1.82	1.82	1.31	2.98

TAB. 18: HARNKREATININ NORMBEREICH: 1.1 - 2.5 g/24 h

ABB. 18: HARNKREATININ (g/24h)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	148	146	146	147	138	140	145
H.K.	153	149	148	147	135	140	145
H.N.	145	146	140	144	135	141	143
K.Z.	149	149	143	147	131	-	-
T.H.	142	149	139	144	137	140	141
G.S.	149	151	140	144	135	140	139
W.R.	142	146	141	137	140	143	141
E.N.	152	145	147	140	141	145	143
M.R.	138	145	147	143	140	132	-
SUMME	1318	1326	1291	1293	1232	1121	991
MITTEL-WERT	146	147	143	144	137	140	142

TAB. 19: SERUM-NATRIUM NORMBEREICH: 135 - 145 mVal/l

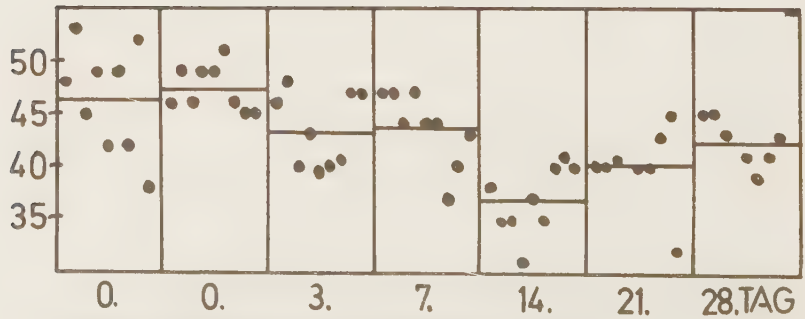

ABB.19: SERUM-NATRIUM (mVal/l)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	9.44	10.22	10.20	10.40	10.40	9.68	9.90
H.K.	10.16	9.82	10.00	10.30	9.90	10.00	10.10
H.N.	10.16	9.66	9.90	10.60	9.85	9.68	9.75
K.Z.	10.16	10.64	9.90	10.40	10.60	-	-
T.H.	10.00	10.14	10.20	10.30	10.40	10.16	10.20
G.S.	10.24	10.30	10.00	10.20	10.00	10.24	10.00
W.R.	9.52	9.98	10.60	10.50	9.60	9.85	9.75
E.N.	9.28	9.50	10.60	10.20	9.20	9.80	10.00
M.R.	10.16	10.30	10.50	10.20	9.70	9.85	-
SUMME	89.12	90.56	91.90	93.10	89.65	79.26	69.70
MITTEL-WERT	9.90	10.06	10.21	10.34	9.96	9.91	9.96

TAB. 20: SERUM-CALCIUM NORMBEREICH: 9.2 - 10.4 mg%

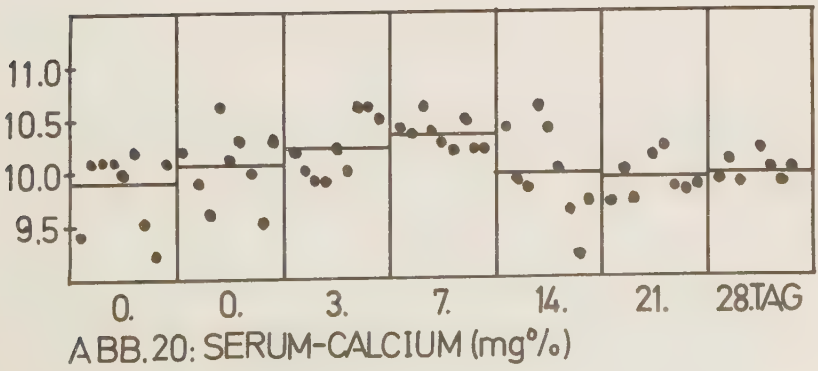

ABB. 20: SERUM-CALCIUM (mg%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	100	106	100	96	97	101	100
H.K.	97	97	102	104	100	100	98
H.N.	104	94	101	96	96	100	98
K.Z.	100	100	99	92	91	-	-
T.H.	97	92	98	96	92	90	102
G.S.	103	91	101	100	100	100	100
W.R.	100	98	98	95	100	97	98
E.N.	108	102	90	98	95	96	97
M.R.	99	96	86	96	99	100	-
SUMME	908	876	875	873	870	784	693
MITTEL-WERT	100.9	97.3	97.2	97.0	96.7	98.0	99.0

TAB. 21: SERUM-CHLOR NORMBEREICH: 99 - 106 mVal/l

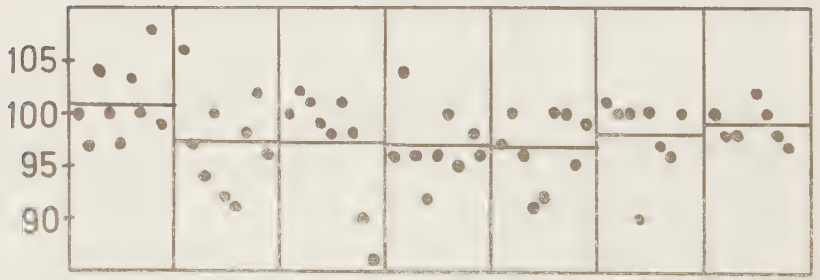

ABB.21:SERUM-CHLOR (mVal/l)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	4.80	4.70	3.70	4.30	5.55	5.00	4.35
H.K.	4.80	4.30	3.40	3.90	5.50	4.85	4.05
H.N.	4.50	4.30	3.40	4.50	5.55	4.70	4.40
K.Z.	5.10	5.20	5.80	4.70	4.80	-	-
T.H.	4.20	3.80	5.70	3.80	4.10	4.00	4.40
G.S.	4.50	4.30	4.60	4.25	4.35	4.35	4.35
W.R.	4.90	4.70	4.90	5.30	4.55	5.05	4.10
E.N.	4.70	4.70	4.30	4.90	4.05	4.00	3.70
M.R.	4.60	4.30	4.70	5.30	4.20	4.15	-
SUMME	42.10	40.30	40.50	40.95	42.65	36.10	29.35
MITTEL-WERT	4.68	4.48	4.50	4.55	4.74	4.51	4.19

TAB. 22: SERUM-KALIUM NORMBEREICH: 3.8 - 5.0 mVal/l

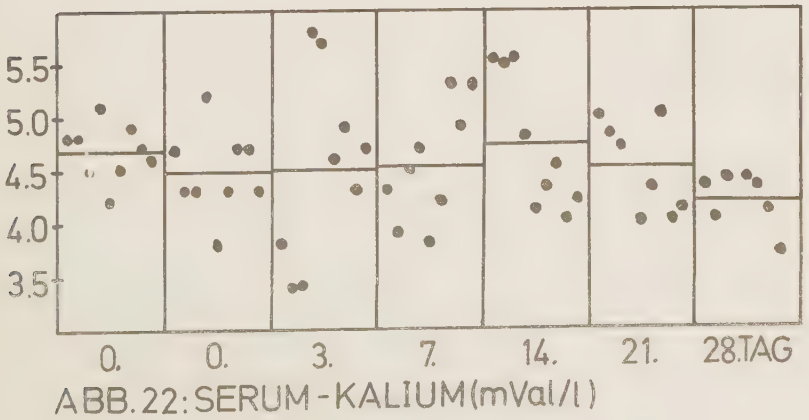

ABB. 22: SERUM-KALIUM (mVal/l)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	28. TAG
H.T.	200	212	174	320
H.K.	207	270	182	136
H.N.	116	185	210	152
K.Z.	108	291	160	-
T.H.	109	260	163	278
G.S.	99	233	195	63
W.R.	188	181	370	-
E.N.	140	140	224	183
M.R.	149	209	212	-
SUMME	1316	1981	1890	1232
MITTEL-WERT	146	220	210	205

TAB. 23: HARN-NATRIUM NORMBEREICH: 120 - 220 mVal/24 h

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	28.TAG
H.T.	26.8	27.1	25.6	90.6
H.K.	23.8	38.0	73.0	45.2
H.N.	41.8	30.1	21.6	51.0
K.Z.	53.9	46.5	56.0	-
T.H.	68.2	42.7	100.0	172.0
G.S.	34.1	31.5	86.0	13.4
W.R.	49.4	19.1	56.0	-
E.N.	67.1	24.0	52.5	86.1
M.R.	56.1	25.7	55.2	-
SUMME	421.2	284.7	525.9	458.3
MITTEL-WERT	46.8	31.6	58.4	76.4

TAB. 24: HARN-KALIUM NORMBEREICH: 35 - 80 mVal/24 h

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	28. TAG
H.T.	274	171	287	52
H.K.	118	115	200	120
H.N.	105	72	201	130
K.Z.	101	92	168	-
T.H.	107	73	188	315
G.S.	84	30	234	48
W.R.	194	90	272	-
E.N.	128	135	140	149
M.R.	140	130	160	-
SUMME	1251	908	1850	814
MITTEL-WERT	139	101	206	136

TAB. 25: HARN-CHLOR NORMBEREICH: 120 - 240 mVal/24 h

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	14.8	15.0	15.0	15.0	14.9	14.7	14.6
H.K.	16.2	17.1	17.0	16.6	14.5	16.2	15.2
H.N.	14.5	15.0	14.9	15.0	14.6	13.8	13.4
K.Z.	16.9	16.4	16.2	15.7	15.5	-	-
T.H.	16.0	15.6	16.0	15.4	14.5	14.4	14.1
G.S.	16.2	16.4	16.3	16.3	15.4	15.2	13.5
W.R.	15.6	16.2	16.8	15.4	14.0	14.5	13.6
E.N.	15.5	14.9	15.0	15.0	15.0	14.7	14.7
M.R.	17.0	16.2	16.2	15.3	12.9	13.5	-
SUMME	142.7	142.8	143.3	139.7	131.3	117.0	99.0
MITTEL-WERT	15.86	15.86	15.92	15.52	14.59	14.63	14.14

TAB. 26: HÄMOGLOBIN NORMBEREICH: 12.5 - 18.0 g%

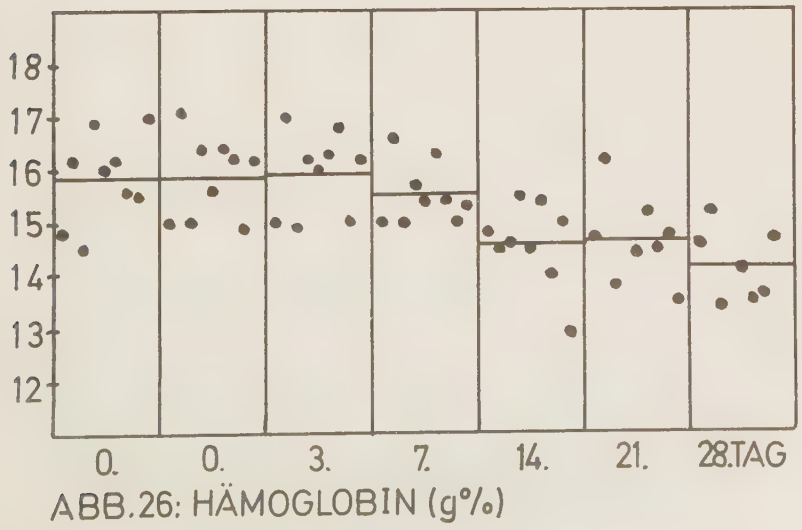

ABB.26: HÄMOGLOBIN (g%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3. TAG	7. TAG	14. TAG	21. TAG	28. TAG
H.T.	33.4	32.1	32.0	32.2	30.1	32.6	32.9
H.K.	32.8	33.4	33.0	32.8	32.8	32.5	30.4
H.N.	30.9	31.4	31.0	31.7	31.2	29.8	29.3
K.Z.	33.8	34.6	33.8	33.6	33.0	-	-
T.H.	32.6	32.6	31.0	31.2	30.2	31.5	32.0
G.S.	34.4	34.8	32.8	33.6	33.5	31.5	28.8
W.R.	30.4	33.6	30.0	30.0	28.9	32.0	33.0
E.N.	32.1	31.5	31.9	32.2	33.0	32.6	34.0
M.R.	30.8	32.9	33.4	32.2	32.1	32.0	-
SUMME	291.2	296.9	288.9	289.5	284.8	254.5	220.4
MITTEL-WERT	32.4	33.0	32.1	32.2	31.6	31.8	31.5

TAB. 27: Hb_E NORMBEREICH: 30 - 36 %

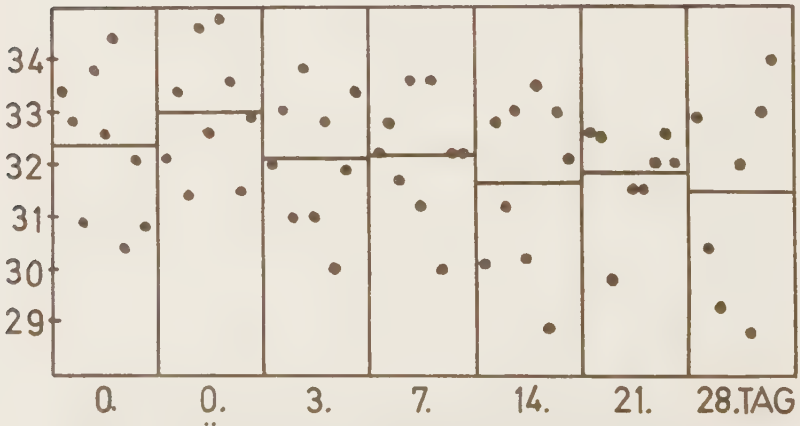

ABB. 27: HÄMOGLOBINGEHALT DES EINZEL-ERYTHROZYTEN (%)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	4.42	4.65	4.69	4.60	4.95	4.50	4.40
H.K.	4.89	5.10	5.15	5.15	4.52	4.99	5.00
H.N.	4.68	4.75	4.58	4.50	4.70	4.62	4.55
K.Z.	4.99	4.71	4.79	4.69	4.79	-	-
T.H.	4.88	4.78	5.02	4.94	4.80	4.30	4.40
G.S.	4.70	4.65	5.10	4.94	4.60	4.82	4.70
W.R.	5.15	4.80	4.60	5.11	4.89	4.50	4.10
E.N.	4.81	4.70	4.85	4.65	4.45	4.50	4.39
M.R.	5.50	4.88	4.85	4.75	4.00	4.20	-
SUMME	44.02	43.02	43.63	43.33	41.70	36.43	31.54
MITTEL-WERT	4.89	4.78	4.85	4.81	4.63	4.55	4.51

TAB. 28: ERYTHROZYTEN NORMBEREICH: 4.2 - 5.5 MIO/µl

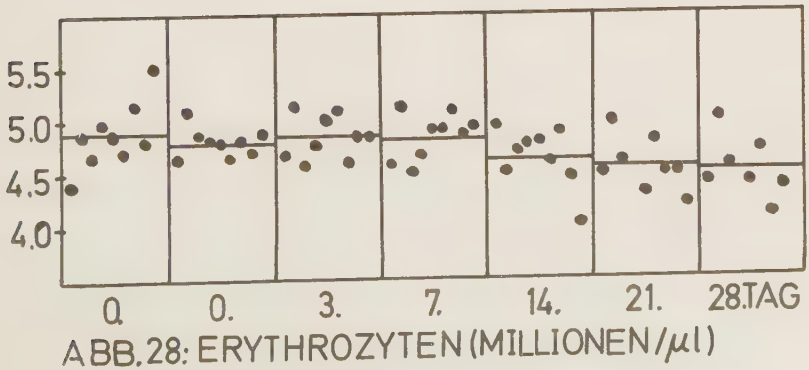

ABB. 28: ERYTHROZYTEN (MILLIONEN/µl)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	11	11	10	12	13	20	14
H.K.	15	14	12	13	16	22	16
H.N.	11	12	11	13	11	15	9
K.Z.	12	12	10	11	14	-	-
T.H.	10	11	9	12	13	16	10
G.S.	12	12	14	14	14	14	10
W.R.	10	12	12	13	15	14	10
E.N.	11	10	12	12	15	14	15
M.R.	11	11	13	13	12	15	-
SUMME	103	105	103	113	123	130	84
MITTEL-WERT	11.4	11.7	11.4	12.6	13.7	16.3	12.0

TAB. 29: RETICULOZYTEN NORMBEREICH: 5 - 15 °/oo

ABB.29: RETICULOZYTEN (‰)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	4300	5000	4200	4200	5500	4300	3700
H.K.	6200	6200	9000	11700	6100	4500	6600
H.N.	5200	5500	6100	4400	5900	4100	4000
K.Z.	3600	5600	3800	5700	5500	-	-
T.H.	4700	6200	4700	4300	4000	4300	2900
G.S.	6000	10100	5700	11300	7200	7800	6700
W.R.	4800	5900	9500	4600	5500	3700	4800
E.N.	6000	6800	5300	4400	5900	3300	5400
M.R.	8500	5500	8300	4300	4700	4600	-
SUMME	49300	56800	56500	56600	50300	36600	34100
MITTEL-WERT	5478	6311	6278	6289	5589	4575	4871

TAB. 30: LEUKOZYTEN NORMBEREICH: 4000 - 10000/µl

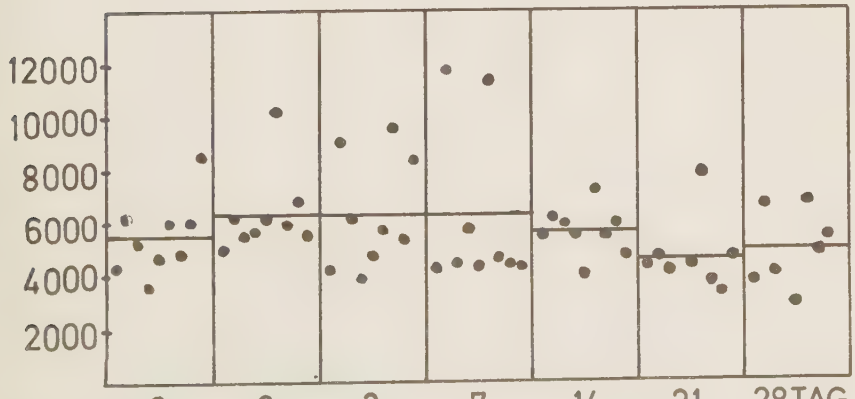

ABB.30: LEUKOZYTEN (ANZAHL/µl)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	46	54	50	55	65	67	61
H.K.	45	48	45	55	41	45	64
H.N.	62	46	52	46	44	47	50
K.Z.	61	60	50	40	36	-	-
T.H.	49	66	53	43	42	56	43
G.S.	55	69	68	66	71	59	67
W.R.	55	55	50	54	67	63	60
E.N.	48	53	49	40	43	47	34
M.R.	66	66	63	60	71	67	-
SUMME	487	517	480	459	480	451	379
MITTEL-WERT	54	57	53	51	53	56	54

TAB. 31: SEGMENTKERNIGE NORMBEREICH: 40 - 75 %

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	40	37	40	39	31	19	25
H.K.	45	48	46	40	47	42	28
H.N.	34	42	39	39	44	47	39
K.Z.	33	35	45	48	51	-	-
T.H.	48	31	44	50	51	32	51
G.S.	36	30	27	23	18	32	28
W.R.	37	40	41	40	31	27	34
E.N.	43	42	40	46	51	42	54
M.R.	30	31	34	29	24	22	-
SUMME	346	336	356	354	348	263	259
MITTEL-WERT	38.4	37.3	39.6	39.3	38.7	32.9	37.0

TAB. 32: LYMPHOZYTEN NORMBEREICH: 20 - 50 %

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	0	1	1	0	0	0	0
H.K.	0	1	0	0	3	1	1
H.N.	1	2	0	1	0	1	2
K.Z.	1	1	1	1	3	-	-
T.H.	1	0	2	1	0	2	1
G.S.	2	1	0	1	1	1	1
W.R.	1	1	1	1	1	0	0
E.N.	2	0	1	0	3	1	3
M.R.	1	1	1	0	1	1	-
SUMME	9	8	7	5	12	7	8
MITTEL-WERT	1	0.9	0.8	0.6	1.3	0.9	1.1

TAB. 33: STABKERNIGE NORMBEREICH: 2 - 4 %

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	6	5	5	2	3	6	8
H.K.	8	2	5	2	2	7	5
H.N.	1	3	5	7	4	3	5
K.Z.	3	4	1	6	5	-	-
T.H.	2	3	0	4	2	5	4
G.S.	5	0	3	8	5	6	2
W.R.	4	2	4	3	1	4	3
E.N.	5	1	5	7	1	8	5
M.R.	1	0	0	7	3	7	-
SUMME	35	20	28	46	26	46	32
MITTEL-WERT	3.9	2.2	3.1	5.1	2.9	5.8	4.6

TAB. 34: MONOCYTEN NORMBEREICH: 2 - 6 %

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	7	2	2	2	0	3	2
H.K.	2	0	2	3	5	5	1
H.N.	1	6	3	6	7	1	4
K.Z.	1	0	2	4	5	-	-
T.H.	0	0	1	1	5	3	0
G.S.	2	0	1	1	3	2	2
W.R.	2	2	4	1	0	5	3
E.N.	2	4	5	7	0	2	2
M.R.	2	2	2	3	1	3	-
SUMME	19	16	22	28	26	24	14
MITTEL-WERT	2.1	1.8	2.4	3.1	2.9	3.0	2.0

TAB. 35: EOSINOPHILE NORMBEREICH: 1 - 4 %

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	1	1	2	2	1	5	4
H.K.	0	1	2	0	2	0	1
H.N.	1	1	0	1	1	1	0
K.Z.	1	0	1	1	0	-	-
T.H.	0	0	0	1	0	2	1
G.S.	0	0	1	1	2	0	0
W.R.	1	0	0	1	0	1	0
E.N.	0	0	0	0	2	0	2
M.R.	0	0	0	1	0	0	-
SUMME	4	3	6	8	8	9	8
MITTEL-WERT	0.4	0.3	0.7	0.9	0.9	1.1	1.1

TAB. 36: BASOPHILE NORMBEREICH: 0 - 0.5 %

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	106	134	148	147	146	147	143
H.K.	159	158	159	157	157	149	151
H.N.	198	196	201	192	190	184	179
K.Z.	192	164	180	164	164	-	-
T.H.	184	187	178	176	176	169	138
G.S.	161	171	165	164	162	169	135
W.R.	144	182	180	169	168	160	163
E.N.	187	163	162	158	156	159	160
M.R.	166	167	166	158	159	163	-
SUMME	1497	1521	1539	1485	1478	1300	1069
MITTEL-WERT	166	169	171	163	164	162	153

TAB. 37: THROMBOZYTEN NORMBEREICH: 120000 - 250000/ µl

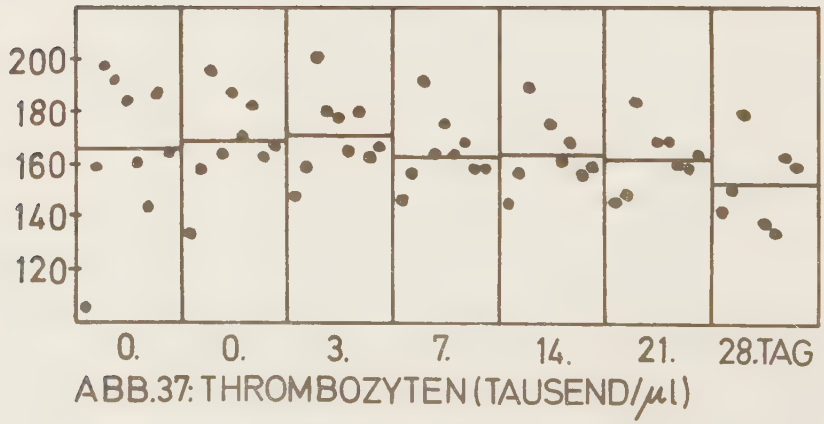

ABB.37: THROMBOZYTEN (TAUSEND/µl)

NAME	O-WERT	O-WERT	3.TAG	7.TAG	14.TAG	21.TAG	28.TAG
H.T.	4.1	4.2	3.4	3.3	3.4	3.0	2.9
H.K.	3.9	4.0	3.7	3.5	3.1	3.2	3.0
H.N.	4.1	4.3	3.6	3.2	3.2	2.9	3.0
K.Z.	3.9	4.1	3.3	3.6	3.3	-	-
T.H.	4.7	4.0	3.6	4.2	3.2	2.7	2.8
G.S.	3.5	3.5	2.8	2.8	2.3	2.5	2.3
W.R.	3.4	3.4	3.3	3.3	3.2	3.0	3.8
E.N.	4.4	4.2	4.5	3.8	3.6	3.6	3.6
M.R.	4.3	4.4	4.1	3.3	3.6	2.5	-
SUMME	36.3	36.1	32.3	31.0	28.9	23.4	21.4
MITTEL-WERT	4.0	4.0	3.6	3.4	3.2	2.9	3.1

TAB. 38: PROTEINGEB. JOD NORMBEREICH: 3.0 - 7.5 γ%

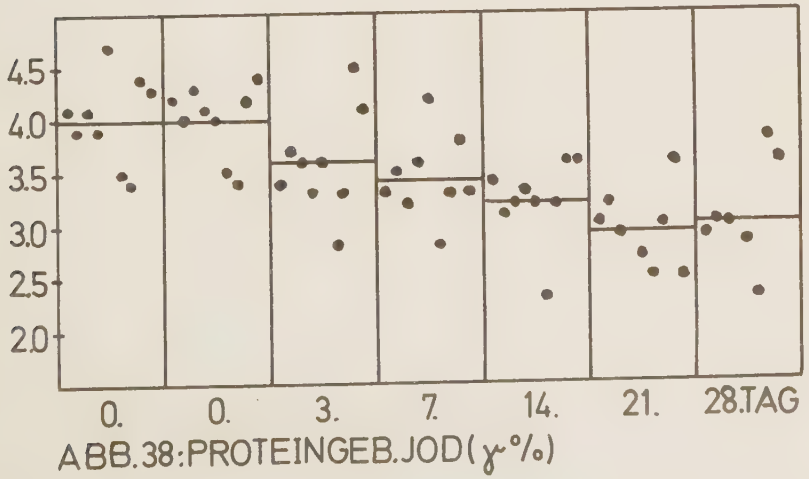

ABB. 38: PROTEINGEB. JOD (γ%)

NAME	8 Uhr		12 Uhr	
	1. ACTH	2. ACTH	1. ACTH	2. ACTH
H.T.	14.4	13.9	34.6	19.3
H.K.	10.2	12.3	27.1	20.0
H.N.	16.2	13.9	26.2	19.6
K.Z.	15.8	13.3	31.9	26.0
T.H.	18.6	12.0	32.8	17.3
G.S.	14.0	9.3	25.3	26.0
W.R.	16.0	13.0	34.5	30.5
E.N.	15.1	14.4	22.3	24.3
M.R.	15.5	-	26.3	-

TAB. 39: FREIES CORTISOL IM PLASMA

Normbereich: 5 - 15 % (PETERSON, zit. n. SIEGENTHALER S. 308)
Ergebnisse des ACTH-Belastungstestes vor (1. ACTH) und nach (2. ACTH) 28tägiger Medikation

NAME	Leerwert		Nach Infusion		Rest	
	1.ACTH	2.ACTH	1.ACTH	2.ACTH	1.ACTH	2.ACTH
H.T.	26.40	8.20	9.40	18.30	14.80	18.20
H.K.	19.75	13.80	5.30	6.10	7.60	6.60
H.N.	13.95	21.40	5.00	28.20	11.30	8.40
K.Z.	21.70	6.70	1.20	12.60	12.20	16.10
T.H.	21.05	9.30	5.70	7.10	5.47	10.80
G.S.	13.85	1.40	4.80	12.90	15.10	9.30
W.R.	12.45	7.40	3.25	17.40	5.60	14.60
E.N.	17.50	8.40	4.30	16.00	5.70	9.90
M.R.	19.80	-	6.60	-	10.70	-

TAB. 40: 17 - KETOSTEROIDE IM URIN

NORMBEREICH: 10 - 20 mg/24 h (PETERSON u. PIERCE, zit. n. SIEGENTHALER S. 308)

SYMPTOME	0	7	21	28	10 Tg.
KÖRP. MATTIGKEIT	-	3	6	6	2
SCHWEISS	-	-	1	1	-
MÜDIGKEIT	-	3	5	4	1
BENOMMENHEIT	-	-	5	2	1
KOPFSCHMERZ	-	-	3	2	-
SEHSTÖRUNG	-	-	1	1	1
SCHWINDEL	-	-	-	-	-
MAGENDRUCK/VÖLLE-GEFÜHL	-	4	7	5	-
ÜBELKEIT/ERBRECHEN	-	-	4	3	-
DURCHFALL	-	-	3	3	-
POLLAKISURIE	-	-	4	4	2
PRURITUS GL. PENIS	-	5	8	8	2

TAB. 41: HÄUFIGKEIT SUBJEKTIVER BEGLEITSYMPTOME

Die dem jeweiligen Untersuchungstag (0, 7, 21, 28, 10 Tage nach Medikationsende) zugeordneten Zahlen beziehen sich auf die Anzahl der Versuchspersonen, bei der in der Vorwoche das jeweilige Symptom auftrat.

TABELLE 42 HARNSEDIMENT

NAME	0	0	3	7	14	21	28
H.T.	o. B.	o. B.	Urate Leuko ver.	o. B.	Schleim Bakt. ver.	o. B.	Bakt. massenh. Nitrit Ø amorphe Phosph.
H.K.	o. B.	Leuko ver- einz.	o. B.	o. B.	Schleim Bakt. +	Bakt. ver. Hefesprossen	Bakt. ++ Ca. oxal.+
H.N.	Bakt. +++ Nitrit +++ 1-3 Leuko	Bakt. ++ Nitrit Ø Leuko 0-2	Leuko 0-1	Bakt. ver.	Schleim Bakt. ver.	Bakt. ++ Nitrit Ø Schleim Epith. ver.	Bakt. ++ Nitrit + Ca. oxal.+++ Erythr. ver.
K.Z.	o. B.	o. B.	Schleim Epith. + Leuko 0-1	Bakt. ver. Ca. oxal.+ Leuko 0-1	Bakt. + Nitrit Ø Schleim	-	-
T.H.	o. B.	Bakt. ver. Schleim Epi. vereinz.	Leuko ver.	Bakt. ver. Leuko 0-1	Schleim Bakt. ver. Leuko ver.	Bakt. ver.	o. B.
G.S.	Bakt ver. Ca. oxal	Bakt. + Nitrit Ø Hefesprossen	o. B.	o. B.	Schleim Bakt. ver.	Bakt. ver. Hefesprossen	o. B.
W.R.	Bakt. massen- haft Nitrit +++ Ca. oxal. Epith. ver.	o. B.	Ca. oxal.+	Bakt. ver. Epith. ver.	Bakt. + Leuko 0-1	Bakt. +	Bakt. ++ Erythr. ver.
E.N.	o. B.	o. B.	Bakt. ver. Ca. oxal.+	Ziegelmehl	Schleim Bakt. +	Ziegelmehl	Bakt. + Nitrit Ø Ca. oxal. +
M.R.	Schleim Ca. oxal. ++ Leuko. ver.	Schleim Epith. ver.	Urate Ca. oxal. +	Schleim	Schleim Bakt. + Leuko 1-3	Bakt. +	-

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Neun gesunden männlichen Versuchspersonen wurde über einen Zeitraum von vier Wochen in zwei Dosierungsphasen das in seinem Wirkungsspektrum und seiner Toxizität bereits getestete Breitbandantimykotikum BAY b 5097 verabreicht. Mit umfangreichen laborchemischen Methoden wurden für einzelne Organsysteme typische Parameter zwei- bis siebenmal bestimmt.
Während der Medikationsphase hatten die Probanden deutliche Begleitsymptome von seiten des Gastrointestinaltraktes und der abführenden Harnwege. Zwei Versuchspersonen mußten die Medikamenteneinnahme abbrechen. Die Laboruntersuchungen erbrachten deutliche Hinweise auf eine Beeinflussung des Blutbildes, der Nebennierenrinden- und der Schilddrüsenfunktion. Weiterhin ergab sich ein Anhalt für eine geringgradige Retentionstendenz für harnpflichtige Substanzen. Eine Beeinflussung der Leberfunktion war nicht sicher auszuschließen.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

BODANSKY A.: J. biol. Chem. 101, 93 (1933)

DE MOOR et al.: Acta endocr. 33, 297 (1960)

DEUTSCH E., GEYER G.: Laboratoriumsdiagnostik, Verlag August Steinkopf, Berlin 1969

DUHM B. et al.: Pharmakokinetik und Biotransformation BAY b 5097 ^{14}C, Farbenfabriken Bayer AG, Pharmabericht Nr. 2341, Wuppertal 1970

FAWCETT J.K. et al.: J. clin. Path. 13, 156 (1960)

FREIS A., FINK H.: Untersuchungen zur klinischen Pharmakologie von BAY b 5097 oral an Probanden, Farbenfabriken Bayer AG, Pharmabericht Nr. 2250, Wuppertal 1970

GALLINGER M.: BAY b 5097 und seine Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit, Dissertation, München, im Druck

GARROD L.P., O'GRADY F.: Antibiotic and Chemotherapy, Third Ed., Livingstone, Edinburgh and London 1971

Documenta GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, J.R. Geigy AG, Basel 1968

GIOCHMAN N.: Auto-Analyzer: Technicon Symposium, 1964

GRAEF V., STANDINGER H.: Z. klin. chem. 8, 368 (1970)

HAYS W.L.: Statistics, Holt, Rinehart and Winston, New York, London 1963

HEILMEYER F., WALTER: Antibiotika Fibel, 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969

HELWIG H.: Antibiotika, Chemotherapeutika, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970

JENDRASSIK L. et al.: Biochem. Z. 297, 81 (1938)

KORNEL L.: Metabolism 8, 432 (1959)

MARGET W., ADAM D.: Med. Klinik 64, 1235 (1969)

OBERSTE-LEHN H. et al.: Dtsch. Med. Wschr. 94, 1365 (1969)

PLEMPEL M. et al.: Dtsch. Med. Wschr. 94, 1356 (1969)

POLEMANN G.: Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961

POPPER H. et al.: Biochem. Z., 291, 354 (1937)

SILBER u. PORTER: Z. biol. chem. 210, 923 (1954)

SIEGENTHALER W.: Klinische Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970

TETTENBORN D.: Toxikologische Untersuchungsergebnisse, Farbenfabriken Bayer AG, Pharmabericht Nr. 2341, Wuppertal 1970

VAN KAMPEN E.J. et al: Clin. chim. Acta 6, 538 (1961)

WATSON D.: Clin. chim. Acta 5, 637 (1960)

WEICHSELBAUM T.E.: Amer. J. Path. 16, 40 (1946)

WOLSTENHOLME G.E.W.: Systemic Mycosis, London 1968

WROBLEWSKI F., LADUE J.S.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 91, 569 (1956)

ZIMMERMANN W., ANTON H., PONTIUS D.: Z. physiol. chem. 289, 91 (1952)

LEBENSLAUF

Am 4. 12. 1944 wurde ich als Tochter des Dr. med. Hans Passow und seiner Frau Renate, geb. Förster, geboren.

1950 trat ich in die Volksschule in Hammelburg ein. Das Gymnasium besuchte ich in Augsburg, Schondorf und Reichersbeuern, wo ich im Juli 1964 mit der Reifeprüfung abschloß.

Im Wintersemester 1964/65 nahm ich in Heidelberg das Medizinstudium auf und legte dort den naturwissenschaftlichen Teil der Vorprüfung ab. Seit Sommer 1966 studierte ich in München und bestand nach dem Wintersemester 1966/67 den ärztlichen Teil der Vorprüfung. Im Juli 1970 beendete ich die Ausbildung mit dem medizinischen Staatsexamen.

Danach fertigte ich meine Dissertation an und arbeitete als Medizinalassistentin. Im Juli 1972 erhielt ich die Approbation.

Am 28. Juli 1967 schloß ich die Ehe mit Dieter Mittelsten Scheid.